

<p>84-098740/16 A96 D22 P32 NIPP-15.05.75 NIPPI KK *J8 4013-210-B 15.05.75-JP-057870 (28.03.84) A61f-01 Artificial human skin prodn. - by extruding aq. collagen fibres into inorganic salt soln. (J5 20.11.76)</p>	<p>A(3-C1, 11-B7A, 11-C2C, 12-V2) D(9-C) 626</p>
<p>CS4-042270 A method is claimed for producing an artificial human skin by extruding an aq. soln. of collagen and an aq. dispersion of collagen fibre into an aq. soln. of inorganic salts to form a film. The collagen in the film is then crosslinked. (4ppWZ6WADwgNo0/0).</p>	<p>J84013210-B</p>

623
64 B 1

⑫ 特 許 公 報 (B 2) 昭59-13210

⑪ Int.Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公告 昭和59年(1984) 3月28日

A 61 F 1/00

7916-4C

発明の数 2

(全4頁)

1

2

⑮ フィルムタイプのコラーゲン製人工皮膚の製造方法

⑯ 特 願 昭50-57870

⑰ 出 願 昭50(1975) 5月15日

⑱ 公 開 昭51-133998

⑲ 昭51(1976)11月20日

⑳ 発 明 者 増田 忠純

東京都足立区千住緑町1丁目1番地1

㉑ 発 明 者 松友 勝己

東京都足立区千住緑町1丁目1番地1

㉒ 発 明 者 早出 武

東京都足立区千住緑町1丁目1番地1

㉓ 発 明 者 伊藤 保人

東京都足立区千住緑町1丁目1番地1

㉔ 出 願 人 株式会社ニッビ

東京都足立区千住緑町1丁目1番地1

㉕ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外2名

㉖ 参考文献

特 公 昭35-16496 (JP, B1)

特 開 昭49-65692 (JP, A)

特 開 昭49-86676 (JP, A)

㉗ 特許請求の範囲

1 コラーゲン繊維の水系分散液とコラーゲン水溶液とからなり、両者に含有されるコラーゲンの割合が80-0対20-100(乾燥重量比)である0.2-6%の原料を濃厚無機塩類水溶液中に管状または平面状に押出して凝固させるか風乾法によりフィルムを作った後、アルデヒド類を用いて架橋することを特徴とする、フィルムタイプのコラーゲン製人工皮膚の製造法。

2 コラーゲン繊維の水系分散液とコラーゲン水溶液とからなり、両者に含有されるコラーゲンの割合が80-0対20-100(乾燥重量比)である0.2-6%の原料を濃厚無機塩類水溶液中に管状または平面状に押出して凝固させるか風乾法によりフィルムを作った後、紫外線を照射して架橋することを特徴とする、フィルムタイプのコラーゲン製人工皮膚の製造法。

発明の詳細な説明

10 本発明はコラーゲン物質を原料とする人工皮膚の製造法に関し、更に詳細にはコラーゲン繊維の水系分散液とコラーゲン水溶液とからなる原料を濃厚無機塩類水溶液中に管状または平面状に押出して凝固させるか又は支持体上に直接流し込み乾燥した後、アルデヒド類を用いるかまたは紫外線を照射して架橋するフィルムタイプのコラーゲン製人工皮膚の製造法に関する。

15 外科及び整形外科領域において、広範な外傷性皮膚欠損を起すことが非常に多い。これに対する治療法においてすでに実用されているものは軟膏、リパノールガーゼなどであり、最近ではソフラチュールガーゼ、フィブリン膜等が用いられるようになってきた。しかしこれらにはそれぞれ一長一短があり必ずしも満足できるものではない。

25 本発明方法によつて製造されたコラーゲン製人工皮膚は人間を含む動物の外傷、火傷、移植皮膚採取後の創傷などに用いて従来治療法に比較して格段に良好な治療効果が見出された。

30 本発明の発明者は生体の構成する生体蛋白であるコラーゲンを用いて、コラーゲン製人工皮膚を製造することに着目した。元来コラーゲンは動物の骨並に皮膚を構成する主要蛋白であり、細胞培養の際の基盤として使用して細胞生育に効果があり、また偽内膜生成に対しても効果がある。近年コラーゲンは透析膜、人工角膜、人工硝子体、縫合糸、人工血管、止血スポンジなど医学への応用が盛んであり、多くの利点があるユニークな生体

材料として注目されており、工業原料としても多量に製造することができる。

本発明に使用するコラーゲン繊維分散液は次のように製造できる。動物生皮例えば牛皮を洗浄してフレッシングマシンにかけ肉面を除去した後、酵素又は石灰により脱毛し28℃以下の温度で石灰液($\text{Ca}(\text{OH})_2$)の濃度0.5~3.0%に1~30日間浸漬する。場合によっては石灰処理を省略することもできる。洗浄後アルカリを中和し、更に有機酸もしくは無機酸の水溶液例えば乳酸0.5~5%水溶液中に20℃以下で1~10日間浸漬して酸膨潤を行う。酸膨潤した皮を機械的に微細化又は解繊し、均一な糊状物質を得る。この糊状物質を更に稀酸で稀釈して均一分散を施しコラーゲン濃度0.2~6%のコラーゲン繊維分散液とする。又は脱毛後の皮を洗浄し、アルカリを中和した後の中性皮を機械的に微細化及び均一分散化し、次いで有機酸もしくは無機酸水溶液、例えば0.5~5%乳酸水溶液にてコラーゲン濃度0.2~6%となるよう稀釈混合し且つ均一分散化してコラーゲン繊維分散液とする。一方、本発明に使用するコラーゲン水溶液は動物生皮特に精製牛皮を公知の方法(例えば特公昭37-14426、46-15033号公報に記載されている)で処理して製造できる。本発明はこのように製造したコラーゲン水溶液を単独で使用するか、または前記コラーゲン水溶液を前記分散液の乾燥コラーゲンに基

き前記溶液の乾燥コラーゲン重量が20~100%になるように混合分散してコラーゲン濃度0.2~6%の混合液を生成し、これを成形原液とする。これらの原液を環状ノズルまたはスリットノズルより管状または平面状に濃厚塩類溶液(例えば食塩15%以上、硫酸15%以上)中に吐出凝固させるか風乾法によりフィルムを作る。スリットノズルより平面状に吐出凝固させたものは疎水性表面をもつ平滑なベルトコンベア上に連続的に流して乾燥させることもできる。乾燥したコラーゲンフィルムは慣用法によりコラーゲン分子間の架橋を行つた。架橋は第1表に示すように架橋剤水溶液で処理するか、または紫外線照射によつて行うことができる。

架橋剤水溶液とはアルデヒド類の水溶液である。使用するアルデヒドがホルムアルデヒドの場合には約0.05~2.0%のホルムアルデヒドを含有しかつ中性塩を共存させたpH8~10の水溶液であり、グルタルアルデヒドを使用する場合には該アルデヒドを0.001~0.1%含有し中性塩を共存させたpH4~6の水溶液である。いずれの場合においても、架橋処理は約30℃で2~20時間行う。

乾燥後におけるコラーゲンフィルムへのアルデヒドの結合量はホルムアルデヒドでは0.2~2.0重量%、グルタルアルデヒドでは0.2~5重量%である。

第 1 表

Fはホルムアルデヒド、Gはグルタルアルデヒド、UVは紫外線

		F - 1	F - 2	G - 1	G - 2	UV - 1	UV - 2
F	(%)	0.1	1.0	—	—	—	—
G	(%)	—	—	0.002	0.05	—	—
Na_2SO_4	(%)	12.0	12.0	20	20	—	—
NaHCO_3	(%)	0.5	0.5	—	—	—	—
Na_2CO_3	(%)	0.1	0.1	—	—	—	—
水	(%)	87.3	86.4	80	80	—	—
pH		8.5 - 9.5	8.5 - 9.5	4.5 - 5.5	4.5 - 5.5	—	—
温 度	(℃)	30	30	30	30	—	—
距 離	(cm)	—	—	—	—	10	20
処理時間	(時間)	2	20	4	3	0.1	3
水洗時間	(時間)	2	2	2	2	2	2
結合量	(%)	0.5 - 0.8	1.4 - 1.8	0.5 - 1.0	2 - 3	—	—

紫外線ランプは慣用のものでよく、例えば第1表の例では三共電機製30Wで波長2537Åに鋭く強い、3130Åに弱いそして2965Åに非常に弱い放射極大を持つランプが使用された。架橋導入後、水洗された膜は熱風乾燥機内で15分

〜2時間乾燥する。乾燥コラーゲンフィルムは一定の大きさに切断され必要に応じて多数の小孔をあけ滅菌の後、消毒用アルコール中に保存される。

次に実施例により詳細に説明する。但し実施例はこの発明の方法を詳細に説明するためのもので、10 範囲の限定のためではない。

実施例 1

コラーゲン溶液（特公昭46-15033号公報に記載されている方法によつて製造されたもの）20部とコラーゲン繊維分散液80部との混合物15を原液とし、濃度3%、pH3.0で環状細隙0.8mm、直径1.8mmのノズルより毎分8mの速度で20℃、23%食塩水溶液中に管状に吐出して凝固させコラーゲンフィルムを得た。この管状体に空気を吹き込み膜をふくらませ、膜の上下に30Wの紫外線殺菌灯を1本ずつおき管状体を回転させながら前記第1表のUV-1の条件で架橋結合を導入した。コラーゲンフィルムの厚さは0.05mmであつた。これを5×5cmの大きさに切断し、直径0.1mmの穴を41個あけ、ジャケット付の耐圧チャン

実施例 2

コラーゲン溶液（特公昭-37-14426号公報に記載されている方法によつて製造されたもの）50部とコラーゲン繊維分散液50部との混合物を原液とし、濃度5%、pH3.0で細隙0.8mm、巾5.5mmのスリットノズルより毎分8mの速度で3523%食塩水溶液中に吐出、凝固させた。これを第1表F-2の処方により架橋を導入し、50×50mmの大きさに切断し穴を開けずに実施例1と同様の方法で滅菌した。コラーゲンフィルムの厚さは0.08mmであり、ホルムアルデヒドの結合量35は1.5%であつた。

実施例 3

実施例2で使用了コラーゲン溶液を単独で使

巾5.5mmのスリットノズルより毎分8mの速度で23%食塩水溶液中に吐出、凝固させた。これを第1表G-1の処分で架橋を導入した。乾燥後、50×50mmの大きさに切断し、0.15mmφの穴を41個あけ実施例1と同様に滅菌した。グルタルアルデヒドの結合量は0.9%であつた。

実施例 4

特公昭46-15033号公報に記載された方法によつて得たコラーゲン溶液を単独で原液とし、濃度0.5% pH3.0で風乾法によりコラーゲンフィルムを得た。厚さは0.1mmであつた。これを50×50mmの大きさに切断し直径1.5mmの穴を25個あけた。架橋反応は第1表のF-1を用いた。ホルムアルデヒド結合量は0.6%であつた。乾燥後コラーゲンフィルムはジャケット付の耐圧チャン

バー中に入れてカボツクス20（エチレンオキサイド：炭酸ガス＝20：80）の中で40℃、2気圧で5時間滅菌し、その後消毒用アルコール中に保存した。

20 以上の方法でフィルムタイプのコラーゲン製人工皮膚を調整し種々の生物実験を行つたが、いずれの方法による製品も大差なく十分な治療効果を得た。そのうち、特に実施例1、2によつて製造されたコラーゲンフィルムについて、臨床試験の結果を参考例として述べる。

参考例 1

生後6ヶ月の男子の手背部熱傷Ⅲ度で表皮は完全に壊死しており、めくれ上つていたが実施例1で製造されたコラーゲンフィルムを直接あててその上に滅菌ガーゼをのせておおい更に包帯で固定した。ガーゼは毎日交換し、傷の治療経過を観察したが経過は非常に良好であり、15日目に癒痕等なく、上皮化した。

参考例 2

35 4才の男子の前腕熱傷Ⅱ度であるが、実施例2で製造されたコラーゲンフィルムを参考例1と同様に応用したところ、6日目には創傷部は乾燥し、上皮が形成され、17日目には癒痕等なくきれいに治癒した。

観察の結果と考察

40 以上のようにフィルムタイプのコラーゲン製人工皮膚の特徴は創傷面に刺激を与えず創面の浸出液を排出して創面を細菌感染や異物の刺激から守り又特に異常な異物反応や炎症反応も認められず、

7

コラーゲンという生物材料であるため、生体にな
じみ全般的に従来使われていたものに比べて治癒
が早いという事である。このようにフィルムタイ

8

プのコラーゲン製人工皮膚は外傷、火傷、移植用
皮膚採取創等の創傷の治癒に非常に有効であるこ
とがわかった。